



УКРАЇНА

(19) UA (11) 23810 (13) A

(51)6 C 07 C 109/04; A 61 K 31/15

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІДбез проведення експертизи по суті
на підставі Постанови Верховної Ради України
№ 3769-XII від 23.XII. 1993 р.Публікується
в редакції заявника

(54) ФЛУОРЕНІЛІДЕНГІДРАЗІД, ЯКИЙ ВІЯВЛЯЄ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНУ ДІЮ

1

(21) 97030920

(22) 04.03.97

(24) 16.06.98

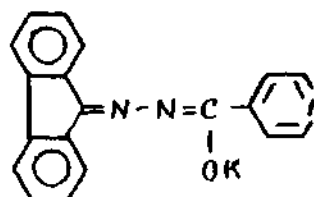
(46) 31.08.98. Бюл. № 4

(47) 16.06.98

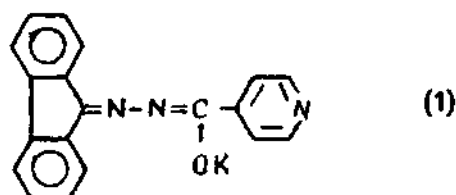
(72) Петрух Любов Іванівна, Ткач Олена Андріївна, Петрух Андрій Васильович, Коваленко Марія Миколаївна, Михалик Оляна Іванівна

(73) Львівський державний медичний університет, Львівський науково-дослідний

2

Інститут епідеміології та гігієни, Петрух Любов Іванівна, Ткач Олена Андріївна
(57) Флуореніліденгідрозид, який виявляє протитуберкульозну дію, формули

Вінахід належить до розділу органічної хімії, до нової хімічної сполуки, а саме до калійної солі N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду формули 1,



яка виявляє протитуберкульозну дію щодо мікобактерій туберкульозу штаму H37Rv.

Найефективнішим протитуберкульозним препаратом є Ізоніазид [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1986. - Ч. 2. - С. 221-226; С. 246-247; С. 273-281; Маслова Л.І., Хоменко А.Г., Парновский В.Л.,

Калмикова Г.Н. Лекарственные препараты для лечения туберкулеза. - Информационное письмо для врачей-фтизиатров и провизоров. - Львов, 1987. - 45 с]. Ізоніазид застосовують при всіх формах і всіх локалізаціях туберкульозу.

Недоліком ізоніазиду та його похідних, є те, що його не можна застосовувати при надмірній чутливості, легенево-серцевій недостатності, гіпертонічній хворобі, ішемічній хворобі серця, атеросклерозі, бронхіальній астмі, псоріазі (у фазі загострення), хронічній нирковій недостатності, гепатиті, цирозі печінки, мікседемі, флебітах, вагітності. - [Регистр лекарственных средств России. - М.: Инфармхим, 1993. - С. 409].

Проблема пошуку препаратів специфічної протитуберкульозної дії є тепер дуже актуальною.

Технічне завдання полягає у пошуку протитуберкульозних засобів, серед похідних флуореніліденгідрозидів.

(19) UA (11) 23810 (13) A

Поставлену задачу вирішують таким чином, що одержують калійну сіль N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду, яка виявляє протитуберкульозну дію і характеризується низькою токсичністю.

Сполука формули 1 у літературі не описана.

Спосіб синтезу речовини формули 1 полягає у взаємодії еквімолекулярних кількостей N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду і металічного калію у диметилформаміді.

П р и к л а д. 2,99 г (0,01 моль) N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду розчиняють у 50,0 мл диметилформаміду при нагріванні, додають 0,39 г тонко порізаного калію металічного і кип'ятять протягом 2 год. Потім до гарячого розчину додають при перемішуванні 60,0 мл толуолу. При цьому із реакційного середовища виділяється дрібнокристалічний продукт оранжевого кольору. Суміш кип'ятять ще 15 хв, після чого осад відфільтровують, промивають толуолом і ефіром, висушують.

Одержують 3,3 г (97,92%) калійної солі N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду, т.пл. >300°C.

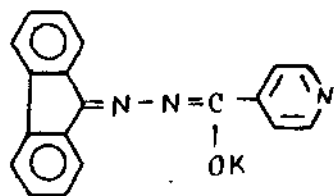
Знайдено, %: С 67,45 Н 3,68 N 12,96 Na 11,72

Вирахувано, %: С 67,63 Н 3,58 N 12,45 Na 11,59

C₁₉H₁₂N₃OK М.м. 337,4295

УФ спектри в етанолі, λ макс., нм: згин 252–254 (lg ε 4,70), 260 (lg ε 4,76), 340 (lg ε 4,28), згин 342–350 (lg ε 4,26).

Найближчим структурним аналогом заявленої речовини є N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозид формули 2, метод одержання якого описаний у патенті Великобританії № 722679 від 26.01.55 р., але який не вивчений з точки зору утилітарних властивостей.



Протитуберкульозна дія заявленої калійної солі N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду вивчена щодо *Myc. tuberculosis hominis* H₃₇R_v при проведенні експерименту з зависсю культури *Myc.*

tuberculosis hominis H₃₇R_v методом дворазових серійних розведень на густому поживному середовищі Левенштейна-Єнсена.

Густина мікробної суспензії дорівнювала 50 млн. кл./мл.

Встановлено мінімальну інгібуючу концентрацію досліджуваної нової речовини щодо штаму *Myc. tuberculosis hominis* H₃₇R_v, який чутливий до протитуберкульозних препаратів. Вона становить 0,078 мкг/мл.

За еталон порівняння взято найактивніший туберкулостатик ізоніазид.

Порівняльні дані туберкулостатичної активності досліджуваних речовин подані в таблиці.

Результати досліджень, подані в таблиці, свідчать про те, що нова речовина – калійна сіль N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду – у двічі перевищує активність відомого протитуберкульозного засобу ізоніазиду в дослідах на густому поживному середовищі Левенштейна-Єнсена.

Визначення гострої токсичності нової сполуки проводили згідно з "Вимогами до вивчення загальнотоксичної дії нових фармакологічних речовин" Фармакологічного комітету МОЗ України (1993 р.). Розрахункова доза LD₅₀ для білих безпородних мишей при внутрішньочеревному способі введення становить 858 мг/кг маси тварини.

Індекс широти терапевтичної дії нової сполуки – 572, у зв'язку з цим вона відноситься до малонебезпечних.

Запропонована речовина представляє інтерес як потенційний засіб для впровадження у медичну практику.

Перевагою калійної солі N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду над ізоніазидом є те, що запропонована речовина виявляє високу туберкулостатичну активність при низькій токсичності.

Після поглибленого токсикологічного та фармакологічного дослідження калійну сіль N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду можна рекомендувати для клінічних досліджень у різних лікарських формах (порошок, таблетки, капсули, ін'єкційні розчини, тощо).

Нова речовина як засіб специфічної протитуберкульозної дії замінить препарати ряду ГІНК, та рифампіцини, які є єдиними активними засобами для боротьби з туберкульозом. Вона належить до оригінальних субстанцій, які спроможна випускати хіміко-фармацевтична промисловість України.

Туберкулостатична дія калійної солі N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду порівняно з ізоніазидом у дослідях *in vitro*

Препарати	Активність щодо штаму <i>Myc. tuberculosis hominis</i> H37Rv									
	в мкг/мл (розведення речовин)									
	40	20	10	5	2.5	1.25	0.625	0.3125	0.156	0.078
Ізоніазид	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Калійна сіль N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

П р и м і т к а: - повна відсутність росту мікобактерій туберкульозу;
+ наявність 1-20 колоній.

Упорядник

Техред М.Келемеш

Коректор О.Кравцова

Замовлення 4559

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101

